

МІТОХОНДРІАЛЬНІ ХВОРОБИ

Загородній М.П., Дудкіна О.В.*

Кафедра педіатрії з курсом медичної генетики медичного інституту СумДУ, СОЦАГР*

Існує безліч нозологічних одиниць спадкових хвороб, які повністю ще не ідентифіковані. Вони маскуються під відомі хвороби, їх лікують, як відомі хвороби, але ефект не настає. Такими захворюваннями донедавна були мітохондріальні хвороби. У 1981 році в лабораторії Медичного дослідницького центру у Кембриджі науковою групою Сенгера Ф. була розшифрована нуклеотидна структура ДНК мітохондрій (мтДНК) людини, пізніше названою хромосомою 25 або М-хромосомою.

В осіб з мітохондріальною патологією в результаті генетичних дефектів дихального ланцюга виникає АТФ- недостатність, особливо у високоенергетичних органах (сітківці очей, серці, нирках). Страждає функція м'язів через недостатнє надходження до них АТФ та креатин-фосфату. При цьому дефекти дихального ланцюга можуть проявлятися у різному віці комбінацією нервово-м'язових симптомів. Внутрішньоутробний розвиток дитини порушується, що призводить до гіпотрофії та вад розвитку мозку.

В останнє десятиліття в медицині проходить активний розвиток так званий «метаболічний напрям». Особливу роль при цьому відводиться формуванню уявлення про роль порушень клітинного енергообміну. Всі захворювання та стани, які характеризуються порушенням клітинного енергообміну, можуть бути поділені на декілька груп (Гречаніна О.Я. та співавт. (2007):

- мітохондріальні хвороби – хвороби, причиною яких є мутації мітохондріальних генів;
- «вторинні» мітохондріальні дисфункції- хронічні захворювання, однією з патологічних ланок яких є мітохондріальна недостатність: ендогенна і екзогенна.
- енергодефіцитний діатез – прихована форма відносної індивідуальної недостатності цитоенергетичного статусу організму.

Тип успадкування мітохондріальних хвороб може бути рецесивним, домінантним, Х-зчепленим (при ураженні ядерної ДНК), або материнським з варіабельною експресією, або пенетрантністю. Частота мітохондріальних хвороб сягає 1:5000. Мітохондропатії займають значне місце серед захворювань людини, але вкрай рідко своєчасно діагностуються лікарями і мають високий рівень інвалідизації та смертності. Інформація про дану патологію ще мало, а в посібниках та підручниках так взагалі даний розділ відсутній, що і змусило включити цей огляд в збірник матеріалів конференції.

Найбільш часті органопатії при мітохондріальних хворобах в результаті дефектів дихального ланцюга наведені нижче.

ЦНС: ураження мозку, пре-, перинатальна енцефалопатія у вигляді дегенеративних процесів у мозку (гліоз, гіпотрофія, судомний синдром (резистентний до терапії), поліневропатія, патологічні рефлексії, зниження чутливості, летаргія, кома, затримка психомоторного розвитку, атаксія, дистонія, зменшення розмірів турецького сідла.

Очі: птоз, амбліопія, офтальмоплегія, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, ністагм, катаракта.

Серце: кардіоміопатія (гіпертрофічна), аритмії, порушення провідної системи серця.

Печінка: прогресуюча печінкова недостатність (особливо у немовлят), помірна гепатомегалія, неоднорідність паренхіми печінки.

Селезінка: спленомегалія, неоднорідність паренхіми.

Нирки: тубулопатія (синдром Фанконі), нефрит, ниркова недостатність, пієлоектазія.

Шлунково-кишковий тракт (ШКТ): рецидивуюче блювання, діарея, атрофія ворсин, порушення екзокринної панкреатичної функції.

Ендокринна система: низький зріст, цукровий діабет.

Кістковий мозок: панцитопенія, макроцитарна анемія.

Шкіра: раннє старіння, недостатній розвиток підшкірно-жирової клітковини.

Скелет: аномалії розвитку.

Крім того, у хворих відмічається прогресуючий перебіг захворювання, лактат-ацидоз та специфічний фенотип (низький зріст, тонке волосся, голубі склери, високе піднебіння).

Синдром Лебера (спадкова атрофія зорових нервів, нейрофтальмопатія, «грім серед ясного неба»). Синдром описаний в 1971 році Теодором Лебером. Встановлено 10 крапкових мутацій Мітохондріальної ДНК (мтДНК), які ведуть до зміни амінокислотного складу поліпептидів комплексу 1 дихального ланцюга. Захворювання проявляється частіше в 11-30 років. Зниження гостроти зору швидко прогресує, але повна сліпота буває рідко. Спочатку відмічається зниження гостроти зору одного ока, а через 7-8 тижнів – і другого.

Критеріями діагнозу є:

- материнський тип успадкування;
- початок захворювання частіше в 11-30 років;
- гостре чи підгостре зниження гостроти зору на одне чи обидва ока, при обстеженні відмічена мікроангіопатія сітківки, набряк диска зорового нерва;
- прогресуючий перебіг захворювання з можливою ремісією чи навіть відновленням гостроти зору;

При проведенні диференційного діагнозу з іншими порушеннями зору, відомо, що у хворих з синдромом Лебера немає болю, особливо при русі очей. Лікування не розроблене.

Синдром MERRF ("рвані" червоні волокна, міоклонус епілепсія) – захворювання, яке вперше описане в 1980 році N.Fukuhara і співавторами. Синдром обумовлений крапковими

мутаціями. Синдром успадковується із внутрішньосімейним поліморфізмом (в результаті різного співвідношення між мутантними і нормальними мтДНК).

Критерії діагнозу:

- *материнський тип успадкування;*
- *початок захворювання в 3-65 років;*
- *патологія ЦНС проявляється міоклонусом, атаксією, деменцією з глухотою, атрофією зорових нервів, порушенням глибокої чутливості;*
- *відмічається лактат-ацидоз;*
- *у лікворі помірне підвищення білка;*
- *наявна недостатність 1, 3, 4 комплексів дихального ланцюга;*
- *на ЕЕГ – генералізовані комплекси “спайк - хвиля”;*
- *на електроміограмі (ЕМГ) –первинно-м’язовий тип ураження;*
- *на комп’ютерній томограмі (КТ) –атрофія мозку, лейкоенцефалопатія, кальцифікація базальних гангліїв;*
- *у біоптатах м’язів - “рвані” червоні волокна;*
- *прогресуючий перебіг захворювання.*

Лікування симптоматичне (корекція порушень обміну, зменшення лактат-ацидозу). Встановлена ефективність рибофлавіну, нікотинамід, цитохрому С та коензиму Q₁₀, L-карнітину, вітаміну С, призначається протисудомна терапія.

Синдром MELAS (мітохондріальна енцефалопатія, лактат-ацидоз, інсультподібні епізоди) – виділений у самостійну форму в 1984 році S.G.Pavakis і співавторами. В основі патогенезу - крапкові мутації мтДНК. Клініка захворювання маніфестує, коли мутантна мтДНК сягає 56-95%. Перші прояви захворювання виникають у 6-10 років. Початковими симптомами часто є судоми, які резистентні до терапії, рецидивуючий головний біль, блювання та анорексія. З часом у хворих розвивається деменція. Хворі низькорослі, у них наявні атрофія зорових нервів, лихоманка, мозочковий синдром, порушення серцевої провідності (АВ- блокада), цукровий діабет, гіпарпаратиреоз. У хворих відмічено ураження 1, 2, 3, 4 комплексів дихального ланцюга. При проявах захворювання у ранньому віці – перебіг більш злоякісний.

Важливими симптомами патології є неможливість фізичних навантажень (погіршення самопочуття, поява м’язової слабості, міальгії).

Критерії діагнозу:

- *материнський тип успадкування;*
- *вік маніфестації до 40 років;*
- *мігреноподібні головні болі з нудотою і блюванням;*
- *інсультподібні епізоди;*

- *судоми;*
- *в крові – лактат-ацидоз;*
- *в сечі – органічна ацидурія;*
- *КТ – кальцифікація базальних гангліїв;*
- *“рвані” червоні волокна в біоптатах м’язів;*
- *прогресуючий перебіг захворювання.*

Терапія симптоматична (корекція порушень, використовується коензим Q₁₀, рибофлавін (100 мг/добу), нікотинамід, діхлорацетат натрію, вітаміни К₁, К₃, С, янтарна кислота, вітамін Е, ідебенон, цитомак).

Синдром Кернса-Сейра (пігментний ретиніт, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, повна блокада серця) був описаний в 1958 році, але делеція мтДНК була виявлена за допомогою молекулярно-генетичних досліджень лише в 1989 році. Як і всі мітохондріальні хвороби, має неменделюючий характер успадкування та високу частоту спорадичних випадків. Захворювання не залежить від статі. Для клініки характерна тріада ознак: початок захворювання у віці до 20 років, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія, пігментний ретиніт та АВ- блокада серця.

Критерії діагнозу:

- *початок захворювання частіше у віці 4-18 років;*
- *тремор;*
- *зниження інтелекту, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія;*
- *пігментний ретиніт, іноді диплопія;*
- *АВ- блокада серця;*
- *білок у лікворі більше 1г/л;*
- *ЕЕГ – неспецифічні зміни;*
- *КТ – атрофія кори, лейкоенцефалопатія, кальцифікати базальних гангліїв;*
- *у крові підвищення аланіну, зниження загального карнітину, фолієвої кислоти, лактату, пірувату;*
- *“рвані” червоні волокна в біоптаті м’язової тканини.*

Лікування: гіповуглеводна дієта, убіхінон, тіамін, фолієва кислота, вітамін С, рибофлавін, вітамін Е. У випадку АВ-блокади – підключення штучного водія ритму. Обережно підходити до призначення наркозу.

Синдром Пірсона (рефракторна сидеробластна анемія з вакуолізацією клітин кісткового мозку та екзокринною дисфункцією підшлункової залози) описаний у 1979 році Н.А.Pearson і співавторами. Синдром зумовлений делецією мтДНК. Можлива фенотипічна трансформація синдрому Пірсона в синдром Кернса-Сейра .

Критерії діагнозу синдрому:

-початок захворювання з народження чи в перші місяці життя;

-порушення функції підшлункової залози;

-гіпопластична анемія;

-інколи енцефалопатія, атаксія, деменція, прогресуюча зовнішня офтальмоплегія.

Терапія захворювання складається із корекції тяжких порушень функції кісткового мозку, регулярних гемотрансфузій (1 раз в 6 тижнів), використання вітаміну С та АТФ.

Синдроми множинних делецій мтДНК – вперше були виявлені у хворих з аутосомно-домінантною прогресуючою зовнішньою офтальмоплегією зі слабкістю м'язів кінцівок, білатеральними катарактами, передчасною смертю. Множинні делеції мтДНК успадковуються за менделевським типом, разом з тим вони виявлені й у родинах без доказів аутосомно-домінантного успадкування. Уперше синдроми проявляються у віці 30-40 років, але можливий розвиток патології і у дітей. Серед основних симптомів виділяють прогресуючий птоз, зовнішня офтальмоплегія, офтальмопарез, наявна м'язова слабкість, стомлюваність, гіпотрофія, міоглобінурія. При пізньому дебюті захворювання хворі помирають в 40-50 років від дихальних розладів.

Критерії діагнозу:

-блефароптоз, зовнішня офтальмоплегія;

-м'язова слабкість;

-глухота, атрофія зорових нервів;

-у крові відмічається підвищення лактату, порушення співвідношення лактат/піруват;

-у біоптатах м'язів - "рвані" червоні волокна;

ЕМГ – невротичний тип ураження;

-зниження активності ферментів дихального ланцюга в біоптатах м'язової тканини.

Лікування - симптоматичне.

Деплеція мітохондріальної ДНК описана в 1991 році С.N.Moraes зі співавторами. Синдром успадковується аутосомно-рецесивно. В основі патології лежить дефект ядерної ДНК, який контролює реплікацію мтДНК. Крім спадкових форм, описана набута форма, яка виникає при лікуванні зидовудином ВІЛ-інфекції.

Вирізняють 3 форми: 1- фетальна інфантильна гепатопатія, 2- вроджена міопатія, 3- інфантильна міопатія.

Критерії діагностики:

1 форма: для якої характерними є: печінкова недостатність, м'язова гіпотонія, смерть на першому році життя.

2 форма, яка характеризується м'язовою гіпотонією, кардіоміопатією, судомами, синдром де Тоні-Дебре-Фанконі, при цьому спостерігається в крові - лактат-ацидоз, зниження всіх

ферментів дихального ланцюга. У біоптаті м'язів виявляються “червоні рвані волокна”. Смерть настає на першому році життя.

3 форма характерна тим, що починається захворювання в перші два роки життя, як і при 2-й формі наявна м'язова гіпотонія та в біоптаті м'язів – “червоні рвані волокна”, крім того, спостерігається атрофія проксимальних відділів кінцівок, втрата сухожильних рефлексів, наявні дихальні розлади. Помирають хворі на третьому році життя.

Лікування симптоматичне, корекція енергетичної недостатності та лактат-ацидозу.

NARP-синдром (нейропатія, пігментний ретиніт) описаний у 1990 році I.J.Holt і співавторами. Захворювання обумовлене точковою мутацією мтДНК (у позиції 8993). Тип успадкування – материнський. Можливе існування в одній родині синдрому NARP і синдрому Лея.

Критерії діагнозу:

- варіабельний початок захворювання;
- нейрогенна м'язова слабкість;
- нейропатія;
- атаксія;
- пігментний ретиніт;
- судоми;
- затримка психомоторного розвитку (деменція);
- спастичність;
- у біоптаті м'язів – “червоні рвані волокна”.

Лікування не розроблене.

Мутації в ядерній ДНК

Глутова ацидемія. Тип успадкування Х-зчеплений рецесивний та аутосомно-рецесивний. Захворювання обумовлено множинним дефіцитом флавопротеїнових ацил-СоА-дегідрогеназ. Виділяють 3 форми захворювання:

Перша форма в результаті дефекту в метаболізмі лізину та триптофану, зниження карнітину. Для цієї форми характерними симптомами є:

- респіраторний дистрес-синдром;
- макроцефалія;
- фронтально-скронева атрофія;
- гострі енцефалопатичні кризи (в 6-18 місяців);
- деструкція смугастого тіла (стріатума);
- м'язова гіпотонія;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;

- незвичайний запах сечі;
- анемія;
- у сечі підвищення рівня глутарової кислоти, глутарілкарнітину, зниження карнітину.

Терапія: карнітин, обмеження лізіну та триптофану, рибофлавін. Прогноз сприятливий при ранньому встановленні діагнозу.

Друга форма глутарової ацидемії складається із летальної, неонатальної форми з вродженими аномаліями, неонатальної форми без вроджених аномалій, інфантильної, дитячої та пізньої форми .

Для неї характерним є:

- хворіють переважно хлопці;
- респіраторний дистрес-синдром;
- м'язова гіпотонія, летаргія, кома;
- блювання;
- гепатоспленомегалія;
- незвичайний запах сечі;
- анемія;
- черепно-лицьові дисморфії;
- у сечі – органічні кислоти;
- КТ-дегенерація мозку;
- наявні аномалії ШКТ, полікістоз нирок, вроджені вади серця;
- рання маніфестація, тяжкий перебіг, рання смерть;

Лікування: вуглеводні повинні складати 75% всього раціону, зниження білка до 1,5 г/кг/добу, жирів до 3 г/кг/добу. Використовуються бікарбонати, рибофлавін, карнітин. У період метаболічних кризів – введення глюкози з інсуліном та метиленового синього в дозі 2 мг/кг.

Для третьої форми глутарової ацидемії характерними симптомами є:

- блювання, нудота;
- жовтяниця, гепатоспленомегалія;
- м'язова слабкість, гіпотонія;
- у сечі – органічні кислоти.

При проведенні КТ відмічена атрофія білої субстанції мозку.

У лікуванні глутарової ацидемії основним є гіповуглеводна дієта, рибофлавін, L-карнітин.

Фумарова ацидемія описана Zinn та співавторами в 1968 році. Тип успадкування - аутосомно-рецесивний. Маніфестація захворювання частіше в 5-7 місяців. Характерними ознаками є блювання, поганий приріст маси тіла, підвищена збудливість, тоніко-клонічні

судоми, дистонія, мікроцефалія, аутизм, в сечі – висока концентрація фумарової кислоти, в крові – підвищення лактату, пірувату. При КТ – атрофія кори мозку, розширення шлуночкової системи, агенезія мозолястого тіла, можливі кісти мозку, в біоптатах м'язів – “рвані” червоні волокна.

Лікування не розроблене. Рекомендовано часте годування хворих. Прогноз – несприятливий (смерть від інтеркурентних інфекцій).

Дефіцит комплексу 1(NADH:CoQ-редуктаза) – описаний в 1974 році Senior B., R.L.Junqas. Успадкування – аутосомно-домінантне, можливо рецесивне Х-зчеплене.

Виділяють 3 варіанти дефіциту:

1. Неонатальний, для якого характерна м'язова гіпотонія, затримка психо-моторного розвитку, серцево-судинна недостатність. Смерть настає в перші місяці життя.

2. Ранній дитячий, який характеризується регресом нервово-психічного розвитку, прогресуючою енцефалопатією (зниження пам'яті, емоційна лабільність), судомами, які резистентні до терапії, атаксією, глухотою, пігментним ретинітом, можливе сполучення зі спастичним парезом та розумовою відсталістю.

3. Варіант асоційований з синдромом MELAS.

Перебіг синдрому прогресуючий, прогноз несприятливий при неонатальному дебюті.

Дефіцит комплексу 2 (сукцинат:CoQ-редуктаза) – описаний у 1984 році J.E.Riqqs. Успадкування – аутосомно-домінантне.

Для синдрому характерними ознаками є енцефаломієлопатія, міоглобінурія, низький зріст, деменція, міоклонуси, дефіцит аконідази, сукцинілдегідрогенази. Перебіг захворювання прогресуючий.

Дефіцит комплексу 3 (CoQ-цитохром С оксидоредуктаза) – описаний у 1984 році A.J.Spiro. Успадкування можливе як менделевське, так і материнське. Виділяють 3 варіанти дебюту захворювання:

-неонатальний (генералізована м'язова гіпотонія, лактат-ацидоз),

-ранній дитячий (міопатія, атаксія, сенсорна поліневропатія, глухота, зниження гостроти зору, пігментний ретиніт, низькорослість, цукровий діабет, проксимальні тубулопатії),

-дорослий тип (міопатія, м'язова атрофія, енцефалопатія, кардіоміопатія). Перебіг синдрому прогресуючий. Регресія ознак розвивалася через 3 роки від початку захворювання.

Дефіцит комплексу 4 дихального ланцюга (цитохром С-оксидаза). Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Виділяють міопатичну та мультисистемну форму синдрому.

Міопатична форма ділиться на фатальну та доброякісну. Основними симптомами є міопатія. Початок захворювання на першому році життя. **Мультисистемні варіанти** мають перебіг як енцефалопатії або асоціюються з іншими синдромами. Фатальний варіант

проявляється в неонатальному періоді дихальними розладами, дифузною м'язовою гіпотонією, зниженням сухожильних рефлексів, вродженим лактат-ацидозом. У деяких хворих – наявна ниркова недостатність (синдром Фанконі) чи кардіоміопатія. Хворі помирають у віці до року. Доброякісна інфантильна мітохондріальна недостатність включає в себе трихополідистрофію та мітохондріальні енцефалопатії (хвороба Лея, хвороба Альперса).

Підгостра некротизуюча енцефаломієлопатія Лея описана в 1951 році D.Leigh. Це хвороба першого-другого року життя (рідко до 7 років). Успадкування – аутосомно-рецесивне, Х-зчеплене рецесивне, мітохондріальне. Критерії діагнозу:

- дебют з другого тижня життя і до 7 років;
- атаксії, затримки психомоторного розвитку або регресія розвитку;
- спастичність або м'язова гіпотонія;
- атрофія зорових нервів, пігментний ретиніт, офальмоплегія, ністагм;
- Рейє-подібний синдром:
- лактат-ацидоз;
- гостре виснаження після звичайних інфекцій;
- при обстеженні комп'ютерною томографією (КТ) – симетричне ураження базальних гангліїв, дегенерація середнього мозку, базальних гангліїв.

Лікування: вітамінотерапія, L-карнітин, коензим Q₁₀.

Для прогресуючої **склерозуючої поліодистрофії Альперса** (описана в 1931 році B.J.Alpers, аутосомно-рецесивний тип успадкування) характерними симптомами є:

- генералізовані або тоніко-клонічні судоми, затримка психомоторного розвитку (ЗПМР);
- порушення неврологічного статусу, летаргія;
- гепатомегалія;
- зниження зору та слуху.

Для гострої **неонатальної форми синдрому Альперса** характерні:

- мікроцефалія, ЗПМР;
- деформація грудної клітки, зниження рухливості суглобів;
- неонатальні судоми, порушення ковтання.

При КТ атрофія кори мозку, дегенерація сірої субстанції мозку. У крові: підвищені лактат, піруват, гіпербілірубінемія, гіперамагніємія, зниження альбуміну, протромбіну. Лікування не розроблене. Можливе використання карнітину, тіаміну, убіхінону.

Трихополідистрофія Менкеса (описана в 1962 році J.H.Menkes), тип успадкування Х-зчеплений рецесивний. У жінок ця хвороба зустрічається тільки з хромосомною аномалією. Захворювання обумовлене дефектом обміну та транспорту міді. Клініка класичної форми характеризується:

- захворювання починається з перших тижнів життя;
- діти не додають у вазі, ЗПМР;
- наявна гіпотрофія, гіпотермія;
- генералізовані судоми, міоклонуси;
- обличчя гіпомімічне з низьким переніссям (“обличчя херувіма”), -незвичайне волосся та шкіра;
- атрофія зорових нервів, мікрокісти сітківки.

Смерть настає від сепсису або субдуральних крововиливів.

Для **атипової форми трихополідистрофії Менкеса** характерна пізня маніфестація та легкий перебіг, на КТ – атрофія мозку, хворіють лише хлопці, в крові – низький рівень міді.

Лікування: препарати міді, аскорбінова кислота, токоферолу ацетат, D-пеніцилламін.

Дефіцит комплексу 5 (захворювання описано в 1976 році D.L.Scotchland), причиною є точкова мутація мтДНК. **Критеріями діагнозу є:** ЗПМР, пігментний ретиніт, судоми, атаксія, деменція, міопатія. Перебіг прогресуючий, прогноз несприятливий.

Дефіцит коензиму Q (синдром описаний у 1989 році, S.Ogasahara співавторами). Тип успадкування не уточнений. Для синдрому є характерними метаболічні кризи, міопатія, зниження зору, глухота, інсультподібні епізоди, атаксія, синдром Фанконі, ендокринні порушення, лактат-ацидоз, зниження активності ферментів дихального ланцюга. Лікування: вітаміни С, К, рибофлавін, коензім С, сукцинат натрію.

Захворювання, які пов’язані з порушенням метаболізму молочної та піровиноградної кислот

Дефіцит піруваткарбоксилази (синдром описаний в 1968 році (F.A.Hommes). Тип успадкування аутосомно-рецесивний. Захворювання проявляється в неонатальному періоді. Для синдрому характерні судоми, рефракторні до стандартної терапії, симптомокомплекс “в’ялої дитини”. У крові підвищення рівня кетонових тіл, гіперамоніємія, гіперлізине́мія. Відмічено зниження активності піруваткарбоксилази в скелетних м’язах.

Дефіцит піруватдегідрогенази (синдром описаний у 1987 році B.H.Robinson та співавторами, дефект на 3 хромосомі, X-хромосомі, успадкування аутосомно-рецесивне і X-зчеплене) проявляється 3 формами: неонатальною, інфантильною та доброякісною. Для неонатальної, злаякісної форми синдрому, при якій смерть настає до 8 місяців від дихальної недостатності, характерними є: низька маса тіла, клініка алкогольного синдрому, короткі пальці, м’язова гіпотонія, стридор, судоми, які резистентні до терапії, в крові ацидоз, підвищені лактат, піруват. На КТ – дисгенезія мозку.

Виділяється інфантильна форма, при якій діти живуть до 3 років. Характерними симптомами синдрому є:

- блювання, гіпотрофія, міопатія, парези, судоми, які резистентні до лікування;

-ЗПМР, зниження гостроти зору, парези, ністагм, дихальні розлади, в крові - підвищені лактат, піруват. На КТ – атрофія мозку.

Для доброякісної форми синдрому характерні атаксія, м'язова дистонія, міопатія, м'язова атрофія, ЗПМР, мікроцефалія, обмеження руху очних яблук. В крові лактат-ацидоз, піруват.

Дефект дигідроліпоілтрансацитилази (описаний у 1990 році Б. Робінсоном і співавторами), успадкування – аутосомно-рецесивне) характеризується мікроцефалією, епікантом, атрофією зорових нервів, міопатією, яка змінюється тетрапарезом. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, амоній, відмічено зниження активності дигідроліпоілтрансацитилази. У сечі відмічена органічна ацидурія.

Дефіцит дигідроліполідегідрогенази (описаний у 1981 році, успадкування аутосомно-рецесивне), характеризується респіраторним стридором, зниженням гостроти зору, атрофією зорових нервів, м'язовою гіпотонією, ЗПМР. У крові підвищені: лактат, піруват, аланін, альфа-кетоглутарат. Наявний дефіцит в усіх органах дигідроліполідегідрогенази. При лікуванні використовується тіамін, карнітин, дихлорацетат, дієта з високим вмістом жиру та обмеженням вуглеводнів.

Дефіцит сукцинатдегідрогенази (описаний у 1981 році R.S.Sengers та співавторами) характеризується прогресуючим перебігом і проявляється енцефалопатією, гіпертрофічною кардіоміопатією.

Дефіцит альфа-кетоглутаратдегідрогенази (описаний у 1981 році Робінзоном і співавторами, успадкування – аутосомно-рецесивне). Характеризується лактат-ацидозом, порушенням ковтання, розладом дихальних функцій, спастичним тетрапарезом, розумовою відсталістю, судомами. У крові - підвищені: лактат, піруват, альфа-кетоглутарат, метаблічний ацидоз. При КТ – кісти базальних гангліїв, таламусу. Прогноз несприятливий. Смерть на 1-му році життя.

Порушення окислення жирних кислот (ЖК)

Генетичні дефекти окислення жирних кислот проявляється у ранньому дитинстві, часто гіпокетонемічній комі, довгому голодуванню, операції, інфекції. При гіперамоніємії можуть проявлятися симптоми печінкової недостатності. Дефекти окислення викликають міопатію, біль, гострий міоліз при фізичному навантаженні, кардіоміопатії. Усі дефекти окислення жирних кислот успадковуються по аутосомно-рецесивному типу. При лабораторному обстеженні виявляється гіпоглікемія, підвищення печінкових ферментів, лактату, креатінкінази, міоглобіну. У плазмі крові відмічається зниження загального вмісту карнітину. Для встановлення діагнозу використовується тест Гатріо (визначенню специфічних метаболітів). У сечі з'являються дікарбоксильні кислоти. Проводяться ензимологічні дослідження (фібробласти, лімфоцити).

При лікуванні використовується введення глюкози, інсуліну. Не можна вводити ліпіди. Виключити голодування більше ніж 8-12 годин. При гострих станах – замінне переливання крові, гемодіаліз.

Первинна недостатність карнітину (описана в 1990 році I.Tein і співавтори, успадкування аутосомно-рецесивне) виникає внаслідок недостатньої ниркової реабсорбції карнітину. Для захворювання характерні: кардіоміопатія, м'язова гіпотонія, в'ялість, летаргія, епізоди гіпоглікемії, печінкова недостатність. У плазмі крові зниження карнітину (5-15% від норми), в сечі – підвищений вільний карнітин, органічні кислоти.

Лікування: карнітином під контролем його рівня в сироватці крові, дієта з обмеженням жиру.

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансферази 1 (синдром описаний у 1970 році W.G.Engel та співавторами), тип успадкування аутосомно-рецесивний) проявляється в ранньому віці розвитком некетонемічної гіпоглікемічної коми, гепатомегалією, ацидозом. У плазмі вдвічі знижений загальний вміст карнітину, ацилкарнітинів менше 20%. У сечі наявні органічні кислоти, відсутність дікарбоксилів. У фібробластах та клітинах печінки зниження ферменту карнітинпальмітоїл-трансферази 1.

Недостатність карнітин-транслокази (описана в 1992 році Стенлі, успадковується за аутосомно-рецесивним типом) має прогресуючий, несприятливий прогноз. Проявляється судомами, апное, брадикардією, гепатомегалією, міопатією, комою, кардіоміопатією. У крові втричі зниження карнітину, ацилкарнітинів 80%. Відмічається зниження активності ферменту карнітин-транслокази. Смерть настає в перші місяці життя.

Недостатність карнітинпальмітоїлтрансферази 2 (описана в 1979 році H.L.Scholtei співавторами, успадкування – аутосомно-рецесивне), хворіють переважно хлопці. Для захворювання характерні симптоми: кардіоміопатії, ураження печінки, при помірній формі (вік більше 15 років) – м'язова гіпотонія, міоглобінурія, гострий некроз м'язів (наприклад після лихоманки). У плазмі – зниження карнітину, ацилкарнітинів (40-80%). У сечі – органічні кислоти, відсутність дикарбоксилів. Відмічено зниження активності в скелетних м'язах карнітинпальмітоїлтрансферази 2.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (VLCAD). Описаний в 1985 році Hale і співавторами. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний. Мутантний ген локалізований на довгому плечі 2 хромосоми. Прояви синдрому: блювання, нудота, м'язова гіпотонія, судоми, кома, респіраторний дистрес-синдром, кардіоміопатія, міальгії, гепатомегалія, мікроцефалія, ЗПМР. Відмічається органічна ацидурія. У плазмі – жирні кислоти. Наявна міоглобінурія.

Лікування: обмеження жирних кислот, призначення L-карнітину.

Дефіцит 3-гідроксилацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з довгим вуглеводним ланцюгом (описаний у 1989 році Wanders R. Та співавторами, тип успадкування аутосомно-рецесивний). Видяляють тяжку та легку форми. Маніфестація тяжкої форми синдрому на 3-7 місяці життя. Характерний гострий початок, блювота, діарея, Рейє-подібний синдром, респіраторний дистрес-синдром, м'язова слабкість, гіпотонія, порушення свідомості, судоми, ЗПМР, поліневропатія, пігментний ретиніт, гіпертрофічна кардіоміопатія. Смерть настає від серцевої або ниркової недостатності. Для легкої форми характерні нудота, приступи гіпоглікемії, лактат-ацидоз, ацидурія, в плазмі – підвищені жирні кислоти.

Лікування: дієта, багата на тригліцериди, призначення L-карнітину, глюкози, преднізолону.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з середнім вуглеводним ланцюгом (MCAD) зустрічається з частотою 1:6000 (описаний у 1976 році N.Gregersen і співавторами). Тип успадкування синдрому аутосомно-рецесивний. Частіш захворювання проявляється гостро у віці від 3 місяців до 3 років. Характерними симптомами є: блювання, діарея, судоми, Рейє-подібний синдром, прогресуючий метаболічний криз (після 8-16 годин голодування, при захворюваннях, операції) – pojawiaється сонливість, летаргія, нудота. Відсутність первинного ураження м'язів. Характерна гіпоглікемія, ацидурія.

Лікування: виключити голодування, призначення L-карнітину. Перший криз є фатальним для чверті хворих.

Дефіцит ацил-Со-А-дегідрогенази жирних кислот з коротким вуглеводним ланцюгом (синдром описаний у 1984 році D.Turnbull і співавторами, аутосомно-рецесивний тип успадкування) проявляється генералізованою та м'язовою формами. Для генералізованої форми синдрому характерні: рання маніфестація, м'язова дистонія, судоми, блювання, ЗПМР, міотонія, висипи. Для м'язової форми характерні: міопатія, зниження імунітету, метаболічний ацидоз, відсутність гіпоглікемії. У сечі хворих підвищена етилмалонова кислота, бутирилгліцин, ацилкарнітини, жирні кислоти.

Література

1. Гречаніна О.Я., Гречаніна Ю.Б., Здибська О.П., Молодан Л.В., Гусар В.А. Мітохондріальні хвороби //К.-2005.-37с.
2. Гречанина Е.Я., Здыбская Е.П., Гречанина Ю.Б., Демина О.О. Ультразвуковая пре и ростнатальная диагностика патологии центральной нервной системы. //Харьков.-1999.-63с.
- 3.Гречаніна Ю.Б. Спадкові хвороби, які супроводжуються судомним синдромом. //Харків. 2008.-83с.